

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25753>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

## Ehlers-Danlos-syndroom IV: variatie in fenotypen

C.H.A.M. ENGELS, P.W.J. VAN DONGEN, G.H.J. BOERS, P.M. STEIJLEN EN B.C.J. HAMEL

Het Ehlers-Danlos-syndroom (EDS) omvat een groep van erfelijke bindweefselziekten. Gemeenschappelijke kenmerken zijn een overrekbare en kwetsbare huid, overstrekbare gewrichten en het gemakkelijk optreden van blauwe plekken. Inmiddels zijn er 10 typen onderscheiden. Bij sommige hiervan is het onderliggende defect opgehelderd.<sup>1,2</sup> Een van deze typen is het autosomaal dominant overervende EDS IV, de ernstigste vorm vanwege zijn vaak letale complicaties. De oorzaak van EDS IV is een tekort aan collageen III; de functie van dit type collageen is handhaving van de structuur van organen die sterk van vorm veranderen. Een tekort aan collageen III kan aanleiding geven tot een aantal klinische beelden. Aan de hand van 3 ziektegeschiedenissen laten wij deze variatie zien.

### ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 20-jarige primigravida, werd bij een amenorroe duur van 38 weken in partu opgenomen en er werd een gezonde zoon geboren. Het perineum scheurde geheel in. De 1e dag post partum ontstond het beeld van een hemorrhagische shock. Bij laparotomie werden een sigmoïd- en een miltruptuur gevonden, waarvoor hemicolectomie en miltextirpatie werden uitgevoerd. Op de 24e dag post partum trad ernstig vaginaal bloedverlies op. Curettage volgde, waarbij een gedeelte van de cervix afscheurde. De 38e dag post partum manifesteerde zich opnieuw een hemorrhagische shock ten gevolge van een retro-mammaire bloeding. De 46e dag post partum ontstonden hematomen in de buikwand en in een van de bovenbenen. Na 4 maanden werd zij in redelijke conditie uit het ziekenhuis ontslagen.

Tijdens de opname was opgevallen dat zij grote ogen had, een dunne huid – vooral aan de extremiteiten –, doorschijnende bloedvaten, hypertrofische littekens en overstrekbare kleine gewrichten van de handen (figuur 1). De klinische diagnose luidde 'EDS IV'. In de familieanamnese kwam deze ziekte niet voor. Er werd een huidbiopt genomen om de diagnose te bevestigen; er bleek sprake te zijn van een verminderde uitscheiding van collageen III door gekweekte fibroblasten. Patiënte werd 5 jaar later opgenomen vanwege een dunnedarmperforatie. Recidiverende pneumothorax en onstelpbare bloedingen volgden en patiënte overleed op de leeftijd van 25 jaar.

Patiënt B, een 4-jarig meisje, werd onderzocht omdat werd vermoed dat zij EDS had. Haar moeder had een normale zwangerschap en partus gehad. Bij de patiënte waren wondgenezing en

### SAMENVATTING

Bij 3 patiënten, vrouwen van 20 en 29 jaar en een meisje van 4 jaar, werd de diagnose 'Ehlers-Danlos-syndroom (EDS) IV' gesteld op basis van een tekort aan collageen III bij onder andere een overrekbare huid, overstrekbare gewrichten en het gemakkelijk optreden van blauwe plekken. De ernst van de symptomen was bij de beschreven patiënten verschillend.

EDS kent 10 typen; IV is het ernstigste type vanwege de kans op rupturen van bloedvaten en interne organen. Een tekort aan collageen III wordt ook gevonden bij EDS IV zonder het klassieke EDS-IV-beeld. Het lijkt raadzaam collageen-III-analyse te beperken tot patiënten bij wie het klassieke EDS IV wordt vermoed.

littekenvorming altijd normaal verlopen. Wel had zij snel blauwe plekken. In de familieanamnese kwamen verschijnselen van EDS niet voor.

Bij onderzoek werd een meisje gezien met ptosis van het rechter ooglid en een hoog, smal palatum. Zij had een overrekbare huid (figuur 2) en een normale venetekening. Alle gewrichten waren overstreikbaar (laxiteitsscore volgens Beighton: 9/9),<sup>2</sup> ook de kleine gewrichten. De klinische diagnose was 'een vorm van EDS, mogelijk type II'. Voor nadere typering werd een huidbiopt genomen. De uitscheiding van collageen III door gekweekte fibroblasten bleek verminderd; hierop werd de diagnose 'EDS IV' gesteld. In de loop van de jaren ontwikkelden zich bij haar een mitralisklepprolaps en een lichte aorta- en mitralisklepinsufficiëntie.

Patiënt C, een 29-jarige vrouw, zagen wij omdat werd vermoed dat zij EDS had. Zij was altijd opvallend lenig geweest. Zij verzwikte vaak haar enkels; gewrichtsluxaties waren nooit opgetreden. Blauwe plekken ontstonden snel. De wondgenezing verliep ongestoord. Gedurende haar eerste zwangerschap kreeg zij klachten van symfyiodynie; deze bleven bestaan nadat bij haar een keizersnede was uitgevoerd vanwege progressieve bekkenpijn en ter preventie van extra mechanisch trauma bij vermoeden van EDS. De familieanamnese vermeldde dat haar moeder overbeweeglijke gewrichten had. Bij niemand in de familie was de diagnose 'EDS' gesteld.

Bij onderzoek door ons, enkele jaren na de keizersnede, viel op dat zij bolle ogen, een smalle neus en een hoog palatum had. De huid was normaal elastisch en niet opvallend dun; er was geen versterkte venetekening. De littekens waren tamelijk breed. Op buik en dijen werden aanzienlijke striae gezien en de rechter kuit vertoonde varicosis. De wervelkolom was recht. De laxiteit van vingers, polsen, ellebogen en knieën was toegevoegd (laxiteitsscore volgens Beighton 8/9). Ook had zij platvoeten. Bij oogheelkundig en echocardiografisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. In eerste instantie werd aan EDS III gedacht. Teneinde EDS IV uit te sluiten werd een huidbiopt genomen. Er werd een verminderde uitscheiding van collageen III door gekweekte fibroblasten gevonden; hierop werd de diagnose 'EDS IV' gesteld.

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.  
Afd. Antropogenetica: mw.C.H.A.M.Engels, co-assistent; B.C.J.Hamel, klinisch geneticus.

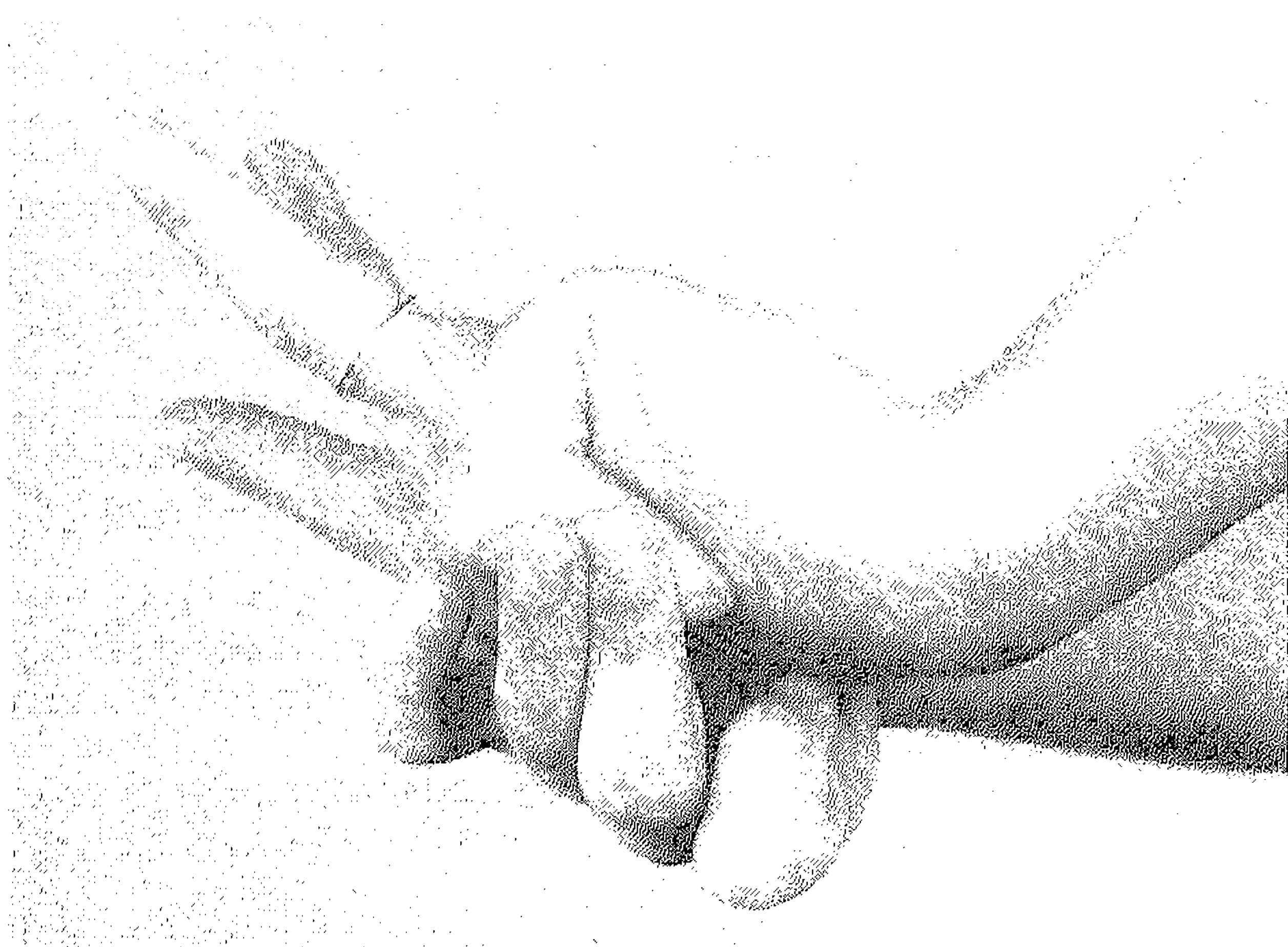
Afd. Obstetrie en Gynaecologie: dr.P.W.J.van Dongen, gynaecoloog.

Afd. Inwendige Ziekten: dr.G.H.J.Boers, internist.

Afd. Dermatologie: dr.P.M.Steijlen, dermatoloog.

Correspondentie-adres: B.C.J.Hamel.





FIGUUR 1. Overstrekbaarheid van kleine gewrichten bij patiënt A met Ehlers-Danlos-syndroom IV.

#### BESCHOUWING

Het klassieke EDS IV wordt gekenmerkt door overstrekbaarheid van kleine gewrichten, een minimaal overrekbare of zelfs een normaal rekbare, dunne en bleke huid met een versterkte venetekening, een vertraagde wondgenezing, brede en soms hypertrofische littekens en het gemakkelijk optreden van blauwe plekken. Vooral de huid van handen en voeten is opvallend dun en gerimpeld en ziet er ouder uit dan past bij de leeftijd van de patiënt. Het gezicht is karakteristiek: grote, vaak uitpuilende ogen, een dunne en spitse neus, smalle lippen, ingevallen wangen en aangegroeide oorlellen. EDS IV is gevreesd vanwege de hierbij – meestal na de puberteit – optredende complicaties, zoals pneumothorax en spontane rupturen van de aorta en van andere bloedvaten, van de darmen of van andere interne organen.<sup>1-3</sup> Gemiddeld overlijdt de helft van de patiënten voor het 40e levensjaar.<sup>4</sup> Een arteriële ruptuur is de hoofdoorzaak van overlijden bij patiënten met EDS IV. Vrouwen met EDS IV hebben tijdens of kort na een zwangerschap een toegenomen kans op de genoemde – vaak letale – complicaties. Daarnaast kunnen een prolaps van uterus of blaas en rupturen van perineum, vagina, urethra en blaas op-



FIGUUR 2. Overrekbaarheid van de huid bij patiënt B met Ehlers-Danlos-syndroom IV en relatief milde symptomen.

treden. Prematuriteit treedt vaak op door cervicale insufficiëntie en door het vroegtijdig breken van de vliezen. Er is een maternale sterfte van 25% gerapporteerd;<sup>5</sup> anderen noemen dit echter een overschatting van het risico.<sup>6</sup>

EDS IV wordt veroorzaakt door een collageen-III-tekort. Dit collageen zit voornamelijk in weefsels die een zekere elasticiteit moeten vertonen, bijvoorbeeld in de huid, in bloedvaten en in interne organen zoals de darmen en de longen. Hierin vinden dan ook de complicaties bij EDS IV plaats.<sup>1-2</sup> De diagnose wordt in eerste instantie getoetst door middel van collageenonderzoek op eiwitniveau in gekweekte fibroblasten, verkregen uit een huidbiopt; daarna kan – bij sterk vermoeden van EDS IV, terwijl het eiwitprofiel normaal of niet duidelijk afwijkend is, en bij prenatale diagnostiek – naar een mutatie in het collageen-III-gen worden gezocht. Dit gen, genaamd *COL3A1*, ligt op de lange arm van chromosoom 2 en er zijn inmiddels tientallen verschillende mutaties aangetoond.<sup>7</sup> Een collageen-III-tekort is eveneens aangetoond bij patiënten zonder het klassieke EDS IV, maar met verschijnselen van EDS I of EDS III.<sup>7-10</sup> Werd voorheen een collageen-III-tekort in verband gebracht met het klassieke EDS-IV-beeld met ernstige, vaak letale, complicaties, duidelijk is nu dat er een fenotypisch spectrum bestaat. Een aangetoond collageen-III-tekort voorspelt de ernst van de aandoening dus niet.

Dit fenotypisch spectrum wordt ook gedemonstreerd door de beschrijvingen van de 3 patiënten. De ziektegeschiedenis van patiënt A is typisch voor een klassiek EDS IV. Het klinisch beeld van patiënt B deed meer denken aan EDS II (mitis-type). Bij patiënt C werd gedacht aan EDS III (het hypermobiele type).

Er bestaat geen therapie voor EDS IV. Toch is het belangrijk vooral het klassieke EDS IV aan te tonen of uit te sluiten, daar het aanzienlijke genetische en prognostische consequenties heeft. Uitvoerige (genetische) counseling is dan ook geïndiceerd. Ieder kind van een ouder met EDS IV heeft een kans van 50% op deze aandoening. Met collageen- en (of) DNA-analyse van chorionvlokken is het mogelijk na te gaan of de foetus aangetast is of niet.<sup>11</sup> Vrouwen met een klassiek EDS IV zouden hun persoonlijke risico's zorgvuldig dienen te overwegen alvorens te besluiten tot een zwangerschap. In geval van zwangerschap zijn profylactische maatregelen geïndiceerd, zoals het vermijden van een forcepsextractie, het zorgvuldiger sluiten van huid en andere weefsellagen en het verwijderen van hechtingen na langere tijd dan gebruikelijk is.<sup>12</sup> Mede op grond van de ervaringen met deze 3 patiënten en met anderen bij wie de fenotypen uiteenliepen, lijkt het ons raadzaam het onderzoek naar collageen-III-tekort voorlopig alleen uit te voeren indien men vanwege bepaalde verschijnselen en (of) vanwege de familiegeschiedenis het klassieke EDS IV vermoedt, totdat er meer duidelijkheid bestaat over de genotype-fenotypecorrelatie en vooral over de prognostische betekenis van een collageen-III-tekort.

Met dank aan dr.G.Pals, moleculair geneticus, voor het verrichten van de collageenanalysen.



#### ABSTRACT

*The Ehlers-Danlos IV syndrome: variety in phenotypes.* – In three female patients, 20, 4 and 29 years of age, Ehlers-Danlos syndrome (EDS) IV was diagnosed on the basis of a deficiency of collagen III with among other things a hyperextensible skin and joints and easy bruising. Severity of symptoms varies considerably per patient.

EDS comprises 10 types. Type IV is the most severe type because of its often lethal complications like arterial rupture. Deficiency of collagen III is also seen in EDS patients without the classical severe EDS IV phenotype. It is suggested to restrict collagen III analysis to patients who are suspected of having classical EDS IV.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Steinmann B, Royce B, Superti-Furga A. Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce PM, Steinmann B, editors. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects. New York: Wiley-Liss, 1993:351-409.
- <sup>2</sup> Beighton P. The Ehlers-Danlos syndromes. In: Beighton P, editor. McKusick's heritable disorders of connective tissue. 5th ed. St. Louis: Mosby, 1993:189-253.
- <sup>3</sup> Pope MF, Smith R. Color atlas of inherited connective tissue disorders. London: Mosby-Wolfe, 1995:47-72.
- <sup>4</sup> Byers PH. Ehlers-Danlos syndrome type IV: a genetic disorder in many guises. J Invest Dermatol 1995;105:311-3.

- <sup>5</sup> Rudd NL, Nimrod C, Holbrook KA, Byers PH. Pregnancy complications in type IV Ehlers-Danlos syndrome. Lancet 1983;i:50-3.
- <sup>6</sup> Pope FM, Nicholls AC. Pregnancy and Ehlers-Danlos syndrome type IV [letter]. Lancet 1983;i:249-50.
- <sup>7</sup> Paepe A de, Nuytink L, Leroy J. Mutations in the gene for collagen type III: phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlation. In: Bartsocas CS, Beighton P, editors. Dysmorphology and genetics of cardiovascular disorders. Athens: HTA, 1994:107-25.
- <sup>8</sup> Paepe A de, Nicholls A, Narcisi P, Keyser F de, Quatacker J, Stacy M van, et al. Ehlers-Danlos syndrome type I: a clinical and ultrastructural study of a family with reduced amounts of collagen type III. Br J Dermatol 1987;117:89-97.
- <sup>9</sup> Narcisi P, Richards AJ, Ferguson SD, Pope FM. A family with Ehlers-Danlos syndrome type III/articular hypermobility syndrome has a glycine 637 to serine substitution in type III collagen. Hum Mol Genet 1994;3:1617-20.
- <sup>10</sup> Pope FM, Narcisi P, Nicholls AC, Liberman M, Oorthuys JWE. Clinical presentations of Ehlers Danlos syndrome type IV. Arch Dis Child 1988;63:1016-25.
- <sup>11</sup> Raghunath M, Steinmann B, Delozier-Blanchet C, Extermann P, Superti-Furga A. Prenatal diagnosis of collagen disorders by direct biochemical analysis of chorionic villus biopsies. Pediatr Res 1994;36:441-8.
- <sup>12</sup> Paepe A de, Thaler B, Gijsegem M van, Hoecke D van, Matton M. Obstetrical problems in patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV; a case report. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989;33:189-93.

Aanvaard op 31 oktober 1996

## Idiopathische CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie

M.J.T.VAN DE VEN, J.W.M.LENDERS, A.A.F.BAAS, A.C.J.M.HOLDRINET EN J.W.M.VAN DER MEER

In 1989 werd door een aantal onderzoekers gewezen op een ziektebeeld dat gekenmerkt werd door opportunistische infecties met daarbij negatieve serologische uitslagen voor het humane immunodeficiëntievirus (HIV); net als bij HIV-infectie was er wel een ernstig verminderd aantal CD4<sup>+</sup>-T-lymfocyten. In 1992 werd dit ziektebeeld door de Centers for Disease Control and Prevention 'idiopathische CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie' genoemd. Er moet hierbij een tekort zijn aan CD4<sup>+</sup>-T-lymfocyten (< 300/mm<sup>3</sup> of < 20% van het totale aantal T-lymfocyten, meerdere malen gemeten), de serologische uitslagen moeten negatief zijn voor HIV en de patiënt mag niet bekend zijn wegens een andere oorzaak van immunodeficiëntie of met immunosuppressieve middelen worden behandeld.<sup>1</sup>

Wij beschrijven hier 3 patiënten met deze zeldzame aandoening.

Academisch Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Nijmegen.  
Mw.M.J.T.van de Ven (thans: Universitair Longcentrum Dekkerswald, Postbus 9001, 6560 GB Groesbeek), dr.J.W.M.Lenders en prof.dr. J.W.M.van der Meer, internisten.  
Ziekenhuis Rivierenland, afd. Longziekten, Tiel.  
A.A.F.Baas, longarts.  
Ignatius Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Breda.  
Dr.A.C.J.M.Holdrinet, internist.  
Correspondentie-adres: mw.M.J.T.van de Ven.

#### SAMENVATTING

Bij 3 patiënten, 2 mannen van 27 en 33 jaar en 1 vrouw van 31 jaar, werden verschillende opportunistische infecties vastgesteld zonder dat HIV-infectie aanwezig was. Patiënt A overleed na het doormaken van *Candida*-stomatitis, extrapulmonale *Mycobacterium avium*-infectie, cytomegalovirusinfectie en *Aspergillus*-pneumonie; patiënt B herstelde van een gedissemineerde *M. kansasii*-infectie; patiënt C had klachten van verrucae planae. Zij hadden CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie, een tekort aan T-helpercellen. Idiopathische CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie is een heterogeen ziektebeeld met normale serumconcentraties van immunoglobulinen. De behandeling bestaat uit het bestrijden en voorkomen van infecties.

#### ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 27-jarige houtbewerker, werd in 1987 opgenomen wegens longafwijkingen met koorts, leukopenie en leverfunctiestoornissen. Zijn voorgeschiedenis vermeldde dat hij sinds 1977 idiopathisch lymfoedeem van het linker onderbeen had en sinds 1984 recidiverende erysipelas. Volgens de anamnese was bij hem sinds een half jaar sprake van algemene malaise en was hij 10 kg afgevallen. Hij had al enige maanden last van koorts en nachtzweeten. Sinds 1 week had hij een prikkelhoest. Hij ontkende homoseksuele contacten te hebben.

Bij onderzoek werd een cachectische jongeman gezien die niet erg ziek leek. Hij had een lichaamstemperatuur van 38,5°C.